

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

947

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Liliane AJZENBERG

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 10 Janvier 1936, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU PRÉ-SATURNISME PROFESSIONNEL

Président : Monsieur DESOILLE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8 Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Liliane, A J Z E N B E R G

née le 10 Janvier 1936 à PARIS
Externe des hôpitaux de PARIS

--:

Présentée et soutenue publiquement.

le

--:

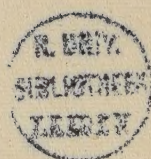
CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PRE-SATURNISME PROFESSIONNEL

--:

Président : Monsieur DESOILLE (Professeur)

--:

DACTYLO SORBONNE
8, Rue Casimir Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.
Anatomie DELMAS (A)
Anatomie pathologique DELARUE (J)
Anesthésiologie BAUMANN (J)
Bactériologie FASQUELLE (R)
Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education
physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker) REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)
..... (Beaujon SICARD (A)
..... (Cochin QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu PATEL
..... (Saint-Antoine GOSSET (J)
..... (Salpêtrière MOULONGUET (P)
..... CORDIER (G)
..... LORTAT-JACOB
..... LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et
orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique
et réparatrice (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais) de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal) LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca) FUNCK-BRENTANO (P)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ OLIVIER (G)
	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F)
	{ GOUYGOU (Ch)
	{ ORCEL (L)
	{ PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ VOURC'H (G)
	{ NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	{ BARBIER (P)
	{ CHRISTOL (D)
	{ TOURNIER (P)
	{ DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	{ POLONOVSKI (J) m.conf.
	{ SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	{ DENOIX (P)
Carcinologie	{ MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M) (RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) (SARAUX (H) (DUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUERY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)		(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique ophtalmol.	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)		(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-rhino- laryng.	(MADURO (R)
Clinique médicale	(ROUX (M)		
	(VERNE (J.M.)	Clinique pédiatrique et puéricul- ture	(LAPLANE (R)
	(HAGUENEAU (J)		
	pr.s.ch.		
	(DOMART (A)	Clinique psychiatrique	(BARUK (H)
	(PERRAULT (M)		
	(RAMBERT (P)		
	(THIEFFRY (S)	Clinique urologique	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Famille,

A mes Amis

A notre président de Thèse,

Monsieur le Professeur DESOILLE,

Professeur de la Chaire de Médecine
du Travail à la Faculté de Médecine
de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres
de mon Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PRE-SATURNISME PROFESSIONNEL

-:-

INTRODUCTION

-:-

En médecine du travail, la prévention joue un rôle que l'on pourrait qualifier d'essentiel, et qui d'ailleurs, grâce aux moyens toujours accrus dont nous disposons, réussit en effet à réduire la fréquence et la gravité des maladies professionnelles.

Cela est vrai, tout particulièrement, pour les intoxications chroniques, qui n'apparaissent que progressivement, au fur et à mesure que le contact nocif se prolonge, et exerce ses effets sur un organisme prédisposé, ou fragilisé. La prévention, en effet, serait plus facile, plus simple, si tous les sujets réagissaient de façon uniforme à une agression donnée. Ce n'est évidemment pas le cas, et une fois prises toutes les précautions matérielles réduisant au minimum le risque toxique il reste encore une marge, imprévisible, de danger pour le travailleur exposé.

Dans le cas du saturnisme professionnel ces problèmes d'intoxication chronique et de prédisposition individuelle sont bien connus, et ont donné lieu à des recherches et à des réalisations, aussi bien sur le plan de l'outillage que sur celui du diagnostic biologique non seulement de l'intoxication saturnine réalisée, que sur les débuts de l'imprégnation toxique de l'organisme. On est ainsi arrivé à la conception de saturnisme latent, sans manifestation clinique appa-

rente, et même de "présaturnisme", que nous définirons comme suit: constatation, chez un travailleur en contact avec le plomb, de stigmates biologiques traduisant un début d'imprégnation non encore suffisant pour donner lieu à des manifestations saturnines nettes. Mais tout le problème réside dans le pronostic du présaturnisme biologique; s'agit-il vraiment de la phase toute initiale, infra-clinique, d'une intoxication qui va inéluctablement évoluer vers le saturnisme clinique complet, ou bien simplement d'une accumulation stationnaire du toxique ne risquant pas d'aboutir ultérieurement aux grands accidents? On prévoit toute l'importance de la question, puisque la constatation de signes biologiques de présaturnisme impose le retrait immédiat du travailleur du contact toxique. S'il était prouvé que cette phase initiale demeure stationnaire, on pourrait laisser le travailleur à son poste, en le soumettant évidemment à une surveillance accrue.

Le problème du présaturnisme, envisagé ces dernières années par un certain nombre d'auteurs, prend d'autant plus d'importance que les mesures préventives, concernant aussi bien les équipements, que les ouvriers, ont rendu de plus en plus rares les grandes manifestations saturnines classiques grande anémie, coliques de plomb etc. Ainsi le présaturnisme tend de plus en plus, et c'est une victoire de la médecine du travail, à représenter la pathologie saturnine. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de lui consacrer notre thèse, en étudiant les expressions hématologiques et biochimiques, les techniques de diagnostic, le pronostic, enfin les moyens actuels de prévention.

Le laboratoire nous fournit aujourd'hui de

très précieux et fidèles moyens de dépister une intoxication saturnine à ses débuts, et nous permettant de doser la plombémie, la plomburie spontanée et provoquée, par des tests; l'hypercoproporphyrinurie et l'hyperprotoporphyrinémie; enfin, en déterminant une anémie et, surtout, signe le plus sensible et le plus précoce, la granulobasophilie.

Une fois obtenus ces renseignements, reste évidemment à faire une appréciation entre le normal et le pathologique, et surtout à établir dans la mesure du possible, le pronostic de ce présaturnisme. Mais le fait même de la possibilité de ce dépistage des présaturnismes et des formes latentes d'une intoxication dont les grands accidents se raréfient nettement, montre toute la valeur des moyens de prévention et de dépistage actuellement mis en oeuvre.

o

Nous avons dit plus haut que le problème était à l'ordre du jour, à en juger par le nombre et la qualité des travaux qui lui sont actuellement consacrés. Pourtant la question n'est pas nouvelle, mais elle a pris une orientation différente. Faut-il rappeler qu'en 1910, THOUVENET, professeur de Clinique Médicale à LIMOGES, observait dans son service les manifestations impressionnantes, souvent mortelles, d'intoxications professionnelles par le plomb, dans des industries de la céramique, de la poterie, de la verrerie, de l'émaillage des tôles etc.. La responsabilité du toxique était chaque fois établie à l'autopsie.

Mais la gravité même du péril fit mettre en oeuvre des moyens de protection et de surveillance, et ces formes sévères du début du siècle devaient disparaître progres-

sivement. Ce même auteur THOUVENET, pouvait écrire en 1935 :

" Peut-être trouverait-on encore, malgré les précautions prises quelques sujets intoxiqués, mais sous une forme moins caractérisée, moins bruyante, sous une forme chronique, insidieuse, qui passe inaperçue dans sa cause, tout en devenant grave pour l'avenir de certains ouvriers"

Les formes larvées, latentes, qui n'en comportent pas moins un gros péril éloigné, peuvent aujourd'hui être dépistées au laboratoire, assez précocement pour que leur évolution puisse être enrayée.

Les travaux de Monsieur le Professeur DESOILLE font autorité dans la question. Nous citerons, entre autres, une étude datée de 1952, consacrée à l'importance de la surveillance hématologique systématique des ouvriers exposés à l'intoxication saturnine, et un travail de 1955 exposant les signes biologiques qui précèdent l'apparition du saturnisme clinique professionnel. En 1954, S.TARA avait décrit "les saturnismes ignorés". TOLOT en 1958 a cherché à préciser les éléments de pronostic du saturnisme, parmi lesquels la détermination des hématies à granulations basophiles, signe considéré comme primordial par les uns, comme inconstant par les autres, occupe une place toujours plus importante. Les travaux de JOUY (1956-1959) ont fait avancer cet aspect du problème hématologique de présaturnisme.

R. GANDOIS en 1958 précise les moyens de prévention du saturnisme dans les industries du décor de la céramique; FAUTREL, la même

année, donne un sens précis aux données biologiques du présaturnisme, grâce à leur exploitation statistique.

ALBAHARY et ses collaborateurs utilisent le test de la plomburie provoquée dans le dépistage du saturnisme, dont JOUY dit avoir découvert de nombreux cas grâce au laboratoire (1959).

HADENGUE et LAMBERTON confrontent saturnisme et présaturnisme, VERBANCK parle de saturnisme latent, BRUSTIER détermine la plombémie par une méthode spectrographique dans l'ultra-violet. Enfin, l'introduction des chélateurs est utilisée non seulement à des fins diagnostiques, mais aussi à des fins thérapeutiques, et surtout, préventives, en s'opposant à l'accumulation du poison dans l'organisme (ROCHE 1960).

o

En partant des données que nous venons d'énumérer, de l'enseignement reçu de nos Maîtres, nous proposons à notre tour une mise au point de la question de présaturnisme, dont le plan sera le suivant :

- tout d'abord, un rapide rappel du saturnisme professionnel cliniquement réalisé;
- ensuite, une étude du présaturnisme, de ses stigmates biologiques;

Nous verrons ensuite comment établir le diagnostic du risque puis les moyens de prévention dont nous disposons, et qui sont fixés par une abondante législation:

- prévention au niveau des machines et installation d'outillage..
- risques inhérents au contact direct
- surveillance médicale du travailleur exposé, et emploi préventif des chélateurs.

- II -

RAPPEL DU SATURNISME
PROFESSIONNEL CLINIQUE

-:-

Les mesures préventives actuellement mises en oeuvre rendent plus rares les manifestations saturnines classiques, sans les faire complètement disparaître.

Les classiques admettaient que la plupart des vieux ouvriers travaillant au contact du plomb présentaient des lésions rénales (VOLHARD) : opinion justifiée aux temps héroïques de l'industrie, alors que l'intoxication était très fréquente, négligée, et donc toujours très grave.

Il n'en demeure pas moins que le plomb persiste longtemps dans l'organisme, alors que le contact toxique a cessé depuis des années, et peut encore donner lieu à des manifestations d'authentique saturnisme. C'est là une notion importante aussi bien physiopathologique, que pronostique diagnostique et médico-légale.

Les manifestations du saturnisme comportent :

- les coliques de plomb
- les polynévrites
- les lésions rénales et l'hypertension artérielle.

Chez un travailleur exposé, la colique de plomb reste fréquente. TOLOT sur 44 sujets intoxiqués, la trouve 33 fois soit

une proportion de 75%. Elle peut apparaître après six mois seulement de contact toxique, plus souvent après un an ou deux, mais aussi seulement après 2 à 5 ans, voire plus de 10 ans après le début du travail au plomb. Pourtant, dans la majorité des cas, les coliques de plomb apparaissent précocement.

Les polynévrites représentent le second symptôme cardinal du saturnisme, parfois simple faiblesse musculaire sans abolition des réflexes, mais surtout polynévrite motrice bilatérale des extenseurs antibrachiaux, ou encore atteinte diffuse des quatre membres, pouvant donner lieu à un tableau mixte d'aréflexie et d'hyperréflexivité rappelant la sclérose latérale amyotrophique. La date d'apparition des polynévrites varie de trois à douze ans de travail toxique, en moyenne selon la série de TOLOT, huit années. De toute façon, la polynévrite est beaucoup plus tardive que la colique de plomb.

L'évolution en est généralement favorable avec régression spontanée sans séquelles notables; pourtant des cas mortels ont été signalés, en particulier lorsqu'ils prennent la forme de sclérose latérale. Mais alors que les signes neurologiques régressent, d'autres symptômes graves peuvent apparaître, traduisant la sévérité de l'imprégnation: par exemple, une néphrite chronique hypertensive, survenue chez trois des quatre sujets observés par TOLOT et guéris de leur polynévrite saturnine, celle-ci ayant donc un pronostic global péjoratif.

En effet, lésions rénales et hypertension

artérielle succèdent le plus souvent à d'autres manifestations toxiques: colique de plomb, polynévrite. Rares sont les cas dans lesquels l'atteinte rénale apparaît d'emblée, ou seulement après de très discrets signes toxiques, lesquels ont d'ailleurs disparu à ce moment.

TOLOT trouve des lésions rénales dans plus d'un tiers des grands saturnismes professionnels, ces lésions apparaissant dans des délais variables, après 6 à 34 ans d'exposition au risque, en moyenne après une quinzaine d'années. La néphropathie est donc plus tardive encore que la polynévrite. L'âge du sujet n'est pas un facteur favorisant, puisqu'il est sensiblement le même chez les sujets atteints et chez les sujets exposés depuis une dizaine d'années et toujours indemnes. Lorsque le délai d'exposition au risque dépasse dix années, la proportion des néphropathies s'élève à 45%.

On sait que la néphropathie saturnine constitué comporte une néphrite chronique hypertensive et azotémique, alors que l'albuminurie est inconstante et toujours discrète. Par contre, les spasmes et accidents vasculaires cérébraux sont fréquents alors que le syndrome oedémateux n'est en règle pas observé. Il s'agit, semble-t-il essentiellement d'une néphro-angio-sclérose à l'origine de laquelle l'angiospasme joue un rôle déterminant.

Ainsi, l'intoxication saturnine clinique comporte :

- des coliques de plomb, fréquentes, constituant le meilleur symptôme clinique de

l'intoxication, bénignes si le contact nocif est interrompu;

- des polynévrites, assez rares, bénignes en elles-mêmes, mais tardives et témoignant d'une imprégnation sévère, prenant ultérieurement la forme

- de néphropathies, tardives, mais alors fréquentes, puisqu'elles frappent près de 50% des sujets exposés et intoxiqués depuis plus de dix ans, et pratiquement la totalité des sujets exposés depuis plus de 15 ans et ayant présenté des coliques de plomb.

Dans les conditions habituelles de l'intoxication professionnelle par le plomb, on peut dire que c'est cette atteinte rénale qui fait le pronostic du saturnisme.

Mais il s'écoule des années avant que les grands accidents surviennent; il faut donc tenir compte de la durée de l'exposition de la persistance des stigmates biologiques, deux éléments qui caractériseront cette période infra-clinique, latente, ce présaturnisme au cours duquel on peut encore intervenir utilement dans de nombreux cas en soustrayant le sujet au contact nocif et en le traitant.

Devant la gravité des formes réalisées, devant les signes biologiques qui les précèdent, on voit toute l'importance du dépistage de ce présaturnisme auquel nous allons maintenant consacrer notre travail.

- III -

LE PRESATURNISME

SES STIGMATES BIOLOGIQUES .

-:-

Le médecin du travail chargé de surveiller l'état de santé des ouvriers exposés au plomb, doit, pour accomplir vraiment sa mission de prévention, dépister les sujets en imminence d'intoxication saturnine, c'est à dire avant qu'elle soit réelle et se traduise par des signes cliniques (DESCOILLE).

C'est donc au laboratoire que l'on demandera ce signal d'alarme, fourni par diverses recherches qui, pour être vraiment protectrices, devraient être à la fois diverses, et très rapprochées. Naturellement, la modification concomitante de plusieurs tests serait décisive et permettrait en définitive de n'en étudier qu'un seul. Malheureusement, en pratique les examens cliniques montrent que "les troubles humoraux du saturnisme ne sont pas toujours concordants et sont encore moins souvent proportionnels.

Ces stigmates concernant la teneur de l'organisme en plomb, plombémie, plomburie spontanée, et aussi provoquée; l'anémie, les modifications des taux de porphyrine sanguine et urinaire, enfin et surtout la granulobasophilie.

Cette dernière, d'intérêt primordial, reste encore parfois d'interprétation délicate

au moins dans les conditions fractionnées et espacées où elle est trop souvent encore déterminée. Aux postes de travail les plus dangereux, on constatait autrefois des imprégnations importantes, exprimées par des taux élevés et progressivement croissants d'hématies à granulation basophiles, trouvées de façon à peu près permanente et constante chez ces ouvriers. Des poussées plus importantes donnaient lieu à des accidents saturnins plus ou moins graves, et faisaient décider de l'éviction de l'ouvrier atteint.

Ces fluctuations observées dans les déterminations des hématies à granulations basophiles (H.G.B.) avaient fait mettre en doute la valeur de ce test; par la suite on a pensé qu'elles exprimaient des variations d'imprégnation en fonction d'un apport plombique plus ou moins important et aussi sans doute l'intervention de facteurs susceptibles de l'aggraver. Aujourd'hui que les conditions de travail sont améliorées et que la prévention du saturnisme est plus efficace, le risque d'intoxication grave a pratiquement disparu et les examens hématologiques montrent une disparition progressive des H.G.B. Mais au cours des vérifications sanguines répétées, on peut voir apparaître brusquement un taux élevé, alarmant d'H.G.B. signe des plus précieux pour la prévention du saturnisme, et qui traduit bien cet état de présaturnisme sur lequel nous voulons insister. Si devant une telle constatation on fait une enquête, on trouve généralement une cause technique précise, une erreur de prévention récente, par négligence d'application des consignes de prophylaxie. On se trouve ainsi devant un présaturnisme accidentel, quasi-expérimental.

tal, qui ne s'exprime encore que par des symptômes biologiques, mais qui porte vraisemblablement en puissance le tableau clinique du saturnisme réalisé.

Des mesures pratiques appliquées d'urgence doivent pouvoir interrompre l'évolution et réaliser ainsi une efficace prévention de l'intoxication.

Ce sont donc ces stigmates biologiques que nous voudrions étudier plus en détail ici en terminant par l'examen essentiel qu'est la recherche de la granulobasophilie.

■

a) Plombémie, plomburie spontanée et plomburie provoquée.

Ces signes ont été déterminés dans ce que l'on a appelé le saturnisme latent, (VERBANCK) fréquemment rencontré chez les ouvriers qui ont été exposés à des produits plombifères pendant des périodes prolongées. Il peut ou non y avoir eu des épisodes toxiques aigus; les hématies à granulations basophiles persistent, en nombre modéré, et la plomburie est de 100 à 400 gamma par jour. Pourtant un tel état peut demeurer longtemps, voir définitivement, asymptomatique.

Pour donner aux déterminations des quantités de plomb dans l'organisme toute leur signification, il faut se rappeler que le toxique pénètre avec les poussières, les vapeurs, par voie cutanée, pulmonaire, et surtout digestive, sous la forme d'un sel de plomb. La ration alimentaire moyenne apporte déjà dans notre pays en moyenne 0,5 mg de plomb par jour. L'accumulation tis-

sulaire du toxique est d'ailleurs difficile à apprécier, puisque le taux de la plombémie ne la représente que d'assez loin; la plombémie peut en effet, chez l'homme normal s'élever déjà à 80 ou 90 gammas par 100 cc de sang total, ce qui rend difficile la fixation du chiffre à partir duquel il y a vraiment un risque de saturnisme. Enfin, les quantités de plomb déjà retenues dans l'organisme peuvent être occasionnellement mobilisées, modifiant ainsi rapidement le taux de la plombémie. Il ne semble donc pas que la détermination de la plombémie fournisse des éléments précis en cas de présaturnisme. Un taux élevé ne signifie qu'une imprégnation plombique dont la gravité est indépendante des chiffres absolus, et qui varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Le travail statistique de M. FAUTREL aboutit à des conclusions restreinte sur la signification de la plombémie. Chez les travailleurs exposés à un risque saturnin notable, DESOILLE trouve bien une plombémie en moyenne double de celle de la limite physiologique, mais ne variant pas proportionnellement aux autres dosages, H.G. B., coproporphyrinurie, protoporphyrinémie. De plus la plombémie chez les sujets soumis à un risque très réduit reste comparable à celle trouvée chez des sujets plus exposés.

Aussi arrive-t-on à la conclusion suivante :

- dans les saturnismes infracliniques, l'étude de la plombémie a peu d'utilité. Les chiffres que l'on trouve au cours des investigations systématiques de dépistage ne renseignent avec précision ni sur l'importance de l'imprégnation toxique, ni sur l'imminence éventuelle d'un retentissement clinique (DESOILLE).

Récemment, BRUSTIER et ses collaborateurs ont déterminé par spectrographie du sang dans l'ultra-violet la plombémie dans le but de diagnostiquer le présaturnisme. 500 dosages de plomb dans le sang d'ouvriers exposés ont été ainsi pratiqués, permettant de fixer le seuil pathologique du plomb sanguin à 35 gamma pour 100 ml de sang: à ce taux on ne trouve aucun signe clinique, ni aucune réponse d'examen chimique qui puisse être considérée comme spécifique du saturnisme. Mais chez les sujets n'ayant pas eu - ou peu - de contacts avec le plomb, ces mêmes auteurs ont trouvé des taux de plombémie compris seulement entre 0 et 16 gamma pour 100 ml de sang, ce qui par conséquent donnerait une certaine signification aux taux atteignant 35 gamma/100 ml.

Plomburie. La détermination de l'élimination urinaire du toxique semble à H. DESOILLE encore plus aléatoire dans sa signification que la détermination de la plombémie. Il est en effet difficile de se faire une idée de la quantité de toxique ayant pénétré dans l'organisme d'après l'excrétion urinaire, dans laquelle intervient évidemment l'état de la fonction rénale.

Si un sujet aborde du plomb, mieux vaut lui trouver une plomburie élevée (ce que l'on provoque parfois, nous le verrons plus loin, dans un but précisément thérapeutique et prophylactique) qu'une plomburie faible qui permet l'accumulation du toxique. Le résultat de plomburie n'a de valeur que si l'état rénal est connu. Il faut naturellement faire porter le dosage sur les urines des 24 heures, recueillies dans un récipient parfaitement propre et dont les parois ne contiennent pas

de plomb. On ne voit pas bien comment un tel examen pourrait être réalisé sur une grande échelle en médecine du travail.

" L'étude de la plomburie est pratiquement irréalisable au titre de la prophylaxie du saturnisme dans l'industrie. Etant donnée l'intervention du rein, le taux du plomb urinaire est davantage sujet à caution que celui du plomb sanguin". (DESOILLE).

FAUTREL, sur le plan statistique, arrive à des conclusions analogues :

" Chez les ouvriers exposés à un risque industriel réduit de saturnisme, la plombémie et la plomburie ne diffèrent qu'aléatoirement des valeurs normales. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour caractériser le risque considéré. La recherche de la plomburie est sans utilité pratique.

Par contre il existe un test de plomburie provoquée à l'aide d'un chélateur, qui peut avoir un gros intérêt thérapeutique également. Le versénate de calcium disodique Ca E.D.T.A. Na_2 a été récemment utilisé, et préféré au B.A.L. parce que d'action plus vigoureuse et de moindre toxicité. Le produit, qui peut-être administré par voie intra-veineuse, par inhalation d'aérosols, provoque une plomburie élevée susceptible de déceler des imprégnations plombiques méconnues, des saturnismes frustes, atypiques, des états de présaturnisme. L'administration du versénate de calcium disodique en perfusion intra-veineuse, en injection veineuse directe, est moins pratique que l'administration orale du chélateur, mais cette dernière offre l'inconvénient d'une

résorption digestive d'une petite fraction du produit. A des fins diagnostiques, l'introduction par voie aérienne est peut-être préférable; on fixe ainsi à 400 microgr par litre environ le seuil pathologique de l'hyperplomburie ainsi provoquée.

De très récentes recherches ont été faites dans le domaine du test de la plomburie provoquée par les chélateurs par ROCHE et collaborateurs. Ces auteurs utilisent le tétracémate calcique en perfusion lente avec les résultats suivants :

- une plomburie quotidienne maxima au-dessus de 2.000 gamma représente une imprégnation saturnine importante responsable de façon pratiquement constante, à un moment quelconque de l'évolution, de manifestations cliniques;
- une plomburie quotidienne maxima entre 800 et 200 gamma correspond à une imprégnation saturnine modérée, le plus souvent assez bien tolérée, mais parfois responsable de manifestation cliniques;
- une plomburie quotidienne maxima inférieure à 80 gamma correspond à un taux dénué de valeur pathologique.

Si les chélateurs sont utilisés dans le traitement du saturnisme, ils semblent donc également trouver leur place dans la surveillance systématique des sujets exposés, parmi les autres tests de dépistage d'une imprégnation infra-clinique.

Anémie. H. JOUY insiste sur la constance de ce stigmate biologique, en face de la diversité de la symptomatologie clinique et humorale du saturnisme, a fortiori du présaturisme.

Dans ses observations, le taux des G.R. est de l'ordre de 3.600.000 dans le premier cas, 3.900.000 dans le second cas, de 3.150.000 dans le troisième cas, de 2.857.000 dans le quatrième cas. Ajoutons que l'examen du sang a pour intérêt principal la découverte, vraiment pathognomonique et décisive, de la granulobasophilie. JOUY a complété les examens par la détermination de la plombémie, habituellement peu élevée, 15 à 18 gamma, et des taux de proto et coproporphyrines, indices que nous allons étudier maintenant.

c) Hypercoproporphyrinurie, hyperprotoporphyrinémie.

Ces deux signes biologiques expriment, dans le saturnisme et le présaturnisme, non pas la concentration humorale du toxique mais la manière dont l'organisme réagit. Le métabolisme du plomb in vivo détermine en effet des anomalies biologiques, des perturbations qui n'ont pas de traduction clinique ; la recherche de ces deux taux s'ajoute à celle, très spécifique, de la granulobasophilie, les trois tests résultant de la perturbation, par le plomb, de la synthèse de l'hémoglobine. Depuis environ 1945, on suppose qu'il existe une parenté pathologique de la formation des hématies ponctuées et de l'élimination urinaire de la coproporphyrine. A vrai dire, le mécanisme des troubles métaboliques des porphyrines demeure assez obscur. Toutefois, de récentes expériences à l'aide d'isotopes marqués ont permis de reconnaître que les taux élevés de la coproporphyrine urinaire et de la porphyrine globulaire ne sont pas en rapport avec la dégradation de l'hémoglobine. Et tout porte à croire, au contraire que l'accumulation des porphyrines au cours du saturnisme est déterminée par l'accélération de leur synthèse.

Des recherches expérimentales sur le Lapin ont permis à DESOILLE de constater que les taux de coproporphyrinurie, de protoporphyrinémie globulaire (et aussi de plombémie) pouvaient présenter des élévations aussi imprévisibles qu'inexplicables en dehors de toute intoxication saturnine. En cas d'intoxication expérimentale, le Lapin, relativement résistant à l'imprégnation plombique, ne présente que tardivement la coproporphyrinurie et la protoporphyrinémie globulaire. Chez des sujets exposés au risque toxique depuis peu de temps et sans manifestations cliniques saturnines, sur 23 cas DESOILLE a trouvé : 9 fois une coproporphyrinurie normale, onze fois un taux modérément augmenté et 9 fois un taux nettement élevé; enfin 8 fois un taux élevé, supérieur à 500 gamma/litre;

- la protoporphyrine libre des hématies a été normale dans onze cas, modérément élevée dans neuf cas, et supérieure à 150 gamma/100 cc dans dix neuf cas. A noter ici l'absence de parallélisme entre le taux de la granulobasophilie et celui de la coproporphyrinurie et de la protoporphyrine globulaire; toutefois, en cas de chiffres élevés des hématies ponctuées, les porphyrinuries et les porphyrinémies sont généralement très augmentées.

Lorsque le contact toxique est faible, la coproporphyrinurie demeure normale dans une forte proportion des cas (5 fois sur 6) et ses élévations restent rares et modérées: sur une série de 31 cas, une fois seulement 500 gamma/litre dans la série de DESOILLE.

Quant à la protoporphyrine libre des hématies elle a été trouvée sur 29 cas, 21 fois normale 3 fois modérément augmentée et 5 fois seulement supérieure à 150 gamma pour 100 cc.

Ainsi dans les imprégnations plombiques légères, infra-cliniques, l'hypercoproporphyrinurie doit être considérée comme un stigmate biologique inconstant, beaucoup moins évocateur que dans le saturnisme réalisé. Stigmate par ailleurs nullement pathognomonique, puisqu'il est retrouvé dans divers états pathologiques, lors d'une poussée thermique, d'un trouble fonctionnel du foie, de l'ingestion d'une boisson alcoolisée, etc...

Dans le présaturnisme, la protoporphyrinémie globulaire manque souvent de s'élever; enfin ces deux stigmates semblent manquer de parallélisme avec la granulobasophilie.

Dans son étude statistique, FAUTREL insiste également sur la signification des hypercoproporphyrinuries et des hyperprotoporphyrinémies globulaires, lorsque les élévations en sont massives; dans le cas contraire, les interprétations seront délicates. Pour diagnostiquer un risque notable de saturnisme industriel, il est possible, poursuit FAUTREL, d'utiliser l'élévation du nombre des hématies ponctuées et aussi celles des coproporphyrines urinaires et de la protoporphyrine globulaire, une confirmation étant apportée par la forte corrélation existant entre ces deux dernières variables, elles-mêmes sans corrélation avec les hématies ponctuées; pour diagnostiquer un risque réduit, on peut utiliser encore l'élévation, moindre du nombre des hématies ponctuées, et surtout la très forte corrélation existant entre les coproporphyrines urinaires non augmentées, le nombre des hématies ponctuées, et la plombinémie demeurée normale. A eux seuls, par conséquent, les deux tests d'hypercoproporphyrinurie et d'hyperprotoporphyrinémie globulaire ne fournissent pas d'indications de menace de saturnisme clinique chez un sujet exposé. Tous les auteurs, toutes les

recherches sont donc unanimes à mettre en première ligne la détermination de la basogranulophilie.

Granulobasophilie. c'est le plus sensible et le plus précoce des signes d'imprégnation plombique, donc le plus intéressant dans le dépistage du présaturnisme.

Les hématies à granulations basophiles sont mises en évidence sur des étalements de sang colorés par le May Gruenwald Giemsa. Une fois ces H.G.B. détectées, on les vérifie après coloration par le bleu tamponné. On prépare donc, selon la technique de JOUY :

1° une solution saturée de bleu de méthylène dans l'alcool à 95° (bleu de méthylène purifié)

2° une solution tampon :

véronal sodique	2,06 g
véronal acide	2,76 g
eau distillée Q.S. p	1.000 cm ³

On fait dissoudre à chaud le véronal dans 500 cc d'eau et on complète à 1.000 après refroidissement.

A 100 cc de la solution tampon filtrée, on ajoute 10 cm³ de la solution n° 1 et 20 cm³ d'alcool à 90°. Ce bleu tamponné se conserve bien.

Pour colorer les hématies basophiles, on fait un frottis de sang très mince, on le fixe par immersion trois minutes dans l'alcool à 90°, on sèche rapidement à l'air, on plonge vingt minutes dans le bleu tamponné, on lave à l'eau distillée, et on laisse sécher. La coloration peut avoir lieu le jour même du prélèvement, ou dans les jours qui suivent, sans que les résultats en soient modifiés. La

coloration de JOUY donne une proportion d'hématies à granulations basophiles supérieures à la proportion obtenue par le May Grunwald-Giemsa.

Il faut enfin savoir que les pourcentages d'hématies à granulations basophiles sont différents selon qu'il s'agit de sang périphérique ou de sang circulant, la proportion est trois à quatre fois plus forte dans le sang veineux que dans le sang capillaire. Par conséquent, il faut préciser le mode de prélèvement du sang étudié et fixer les taux de tolérance au toxique pour les deux cas.

JOUY admet que le taux des hématies, lorsqu'il dépasse 0,5 pour 1000 doit faire soupçonner l'intoxication saturnine. La proportion de 2,5 hématies à granulations basophiles pour 1000 hématies commande le changement de poste de travail.

Dans son travail statistique, FAUTREL insiste sur la valeur de la recherche des hématies ponctuées, répétée au moins deux fois et " qui se montre constamment capable de discriminer les sujets aussi bien en ce qui concerne le risque notable, que le risque réduit ".

Dans une série d'expériences sur le Lapin, DESOILLE constate l'absence d'hématies ponctuées chez l'animal non intoxiqué par le plomb. Chez les animaux intoxiqués, les hématies ponctuées n'apparaissent que tardivement, au bout d'un mois et en petit nombre.

Chez l'homme, par contre, ce stigmate est constant : chez 23 sujets soumis à un risque saturnin notable encore que récent, DESOILLE a trouvé constamment d'assez nombreuses hématies à granulations basophiles dans le sang.

Le taux de 10 pour 100 de globules blancs à la coloration de LOEFFLER est presque toujours largement dépassé; celui de 100 pour 100 est souvent atteint. Enfin, le taux de 50 à 60 pour 100 est un chiffre moyen d'alerte à retenir. Pour une même exposition passée la période initiale d'imprégnation, des déterminations renouvelées de mois en mois donnent des résultats comparables.

Pour onze sujets soumis à un risque saturnin très réduit, on trouve la présence habituelle d'assez peu d'hématies ponctuées dans le sang. La coloration de LOEFFLER, qui donne des chiffres moins élevés que la coloration au bleu de toluidine, mais des chiffres supérieurs à ceux obtenus par la coloration au May-Gruenwald-Giemsa, n'a pas révélé d'hématies ponctuées dans 6 des 31 examens de DESOILLE. Dans dix cas, les hématies n'ont pas dépassé la proportion de 10 pour 100 des globules blancs et le reste du temps, elles ont varié entre 15, 25 et 30 pour 100, pour n'atteindre que deux fois le taux de 50 pour 100. Ici encore des déterminations renouvelées à un mois d'intervalle ont donné des résultats superposables entre eux.

Dans l'interprétation de ce symptôme hématologique, il faut faire intervenir la notion de variations du taux des hématies à granulations basophiles, qui connaît des poussées spontanées (ou paraissant telles, car il est probable qu'à exposition constante, elles correspondent à des variations biologiques d'absorption, fixation et élimination du toxique). Aux postes particulièrement dangereux, on verra au cours des examens hématologiques répétés, s'élever progressivement le taux, déjà et toujours élevé des H.G.B. présentes de façon permanente. Certains auteurs, faisant état des variations du taux des H.G.B. ont émis des dou-

tes sur la fidélité de ce test dans l'appréciation du degré d'imprégnation plombique.

HADENGUE pense que ces fluctuations observées sur la courbe des H.G.B. chez des ouvriers exposés à un risque certain et permanent et soumis à des examens hématologiques répétés, ne sont que l'expression des variations d'une imprégnation en fonction d'un apport plombique plus ou moins important. En réalité, il est généralement difficile de dissocier des sources d'une imprégnation constante, les facteurs qui sont susceptibles de l'aggraver.

Une amélioration des conditions de travail et de la prévention fait disparaître, dans la plupart des industries exposant au saturnisme, un risque d'intoxication grave; et les examens hématologiques peuvent objectiver une diminution, voire une disparition progressives des H.G.B. Mais de temps à autre, en l'absence habituelle d'hématies ponctuées, on peut voir apparaître brusquement un taux élevé de granulobasophilie dont l'étude apparaît comme instructive pour la prévention de l'intoxication saturnine. Si en effet on procède à une enquête sur les lieux de travail, on trouve généralement l'explication matérielle, technique, de cette subite aggravation de l'imprégnation plombique. Nous illustrerons ces faits par deux observations de HADENGUE et LAMBERTON - (1958).

1. A l'embauche, un homme de 29 ans a des examens biologiques normaux. Pendant quatre mois la recherche des H.G.B. n'a jamais donné un taux supérieur à 20 pour 100. Un dernier examen donne 13 H.G.B. pour 100 globules blancs. Puis le sujet arrête son travail pour un accident digestif avec vomissements, considéré comme hépatique. A ce moment, la baso-

philie atteint 110 pour 100, puis 127 pour 100, alors que l'examen clinique reste négatif pour le saturnisme, en particulier absence de liséré de BURTON, transit digestif normal. Une enquête sur les lieux du travail permet d'établir qu'un fait accidentel à l'atelier avait permis à 225 kg de litharge pulvérulente de se déverser sur le sol. Accident qui n'avait pas été considéré comme important aux responsables d'atelier, mais qui avait certainement provoqué une imprégnation importante, voire une intoxication saturnine " a minima " que le taux des H.G.B. a parfaitement reflété par une poussée en apparence spontanée.

2. Un ouvrier ancien montre par deux fois des signes biologiques d'imprégnation plombique sans traduction cliniques : 100 H.G.B. et sept mois plus tard 210 H.G.B.

Le sujet est déplacé à des postes moins exposés, mais conserve une granulobasophilie légère, 27 éléments, puis 24. Pourtant le lendemain de l'examen biologique, survient une colique de plomb typique, qui commande l'hospitalisation : on trouve alors une granulobasophilie à 130 pour 100.

L'enquête établit alors qu'un malaxeur anormalement rempli et bloqué avait été ouvert pour évacuation du trop-plein. L'opération s'était effectué sans aucune précaution, et l'ouvrier, demeuré à proximité avait été soumis à un empoussiérage massif.

Dans un dernier cas enfin, un ouvrier de 27 ans est embauché au malaxage sans avoir jamais subi d'imprégnation; cinq mois plus tard, on trouve 16 H.G.B. pour 100, mais trois semaines plus tard, à l'occasion d'un examen hématologique systématique on trouve

inopinément un taux de 130 H.G.B. Une enquête fait découvrir un bouchage de l'aspiration du malaxeur, avec empoussiérage important la veille du dernier examen du sang. L'ouvrier est maintenu à son poste de travail, la réparation ayant été faite immédiatement un traitement par chélateur est mis en oeuvre; l'imprégnation baisse rapidement, passant en huit jours de 135 à 45 pour 100.

Nombreuses sont les observations analogues, qui confirment la grande valeur de la granulobasophilie, véritable signe avant-coureur, fidèle, précoce, déclenchant des enquêtes et les orientant utilement, cela d'autant plus que les déterminations des H.G.B. auront été faites fréquemment et régulièrement. La valeur de ce test est également collective, et lorsqu'un groupe de travailleurs présente une petite imprégnation de 20 à 40 H.G.B. pour 100, c'est qu'une mesure de prévention a fait défaut, absence d'arrosage du sol, aspirations en réparation, livraison de plaques plus sèches que d'habitude, donc propice à l'empoussiérage.

Ces dépistages précoces et biologiques ne sont possibles que si les déterminations d'H.G.B. sont faites périodiquement et fréquemment, ce qui est obligatoire dans les postes de travail à risque saturnin élevé; cette surveillance est mensuelle pour certains ateliers et même hebdomadaire pour certains travailleurs. On arrive ainsi à dépister et l'imprégnation lente, avec sa granulobasophilie progressive, et l'imprégnation brutale par événement fortuit? Dans tous les ateliers où, l'outillage de protection étant satisfaisant, persiste néanmoins le risque d'imprégnation accidentelle, il est prudent de maintenir

une surveillance hématologique mensuelle. Toute poussée de granulobasophilie commande alors une enquête qui généralement aboutit à la constatation d'un accident ayant brusquement provoqué une imprégnation massive, brève mais suffisante pour déclencher des réactions de l'organisme et leur traduction biologique.

Cette constatation tant individuelle que matérielle entraîne des mesures à la fois techniques et médicales qui rétablissent rapidement une formule sanguine normale.

La détermination des hématies ponctuées est donc un test particulièrement précieux de présaturnisme, d'imprégnation sans traduction clinique encore apparente. Même après constatation d'un taux élevé de H.G.B. de l'ordre de 100 pour 100, comme dans les vingt cas de HADENGUE, aucune manifestation clinique n'est apparue parce que l'administration des chélateurs a accéléré l'élimination du toxique et abaissé rapidement le taux des H.G.B. à un chiffre quasi-normal.

Parmi les formes de présaturnisme, il faut donc faire figurer ces " saturnismes accidentels " dont le dépistage précoce permet d'interrompre l'évolution avant que ne soit atteinte la réalisation pathologique, anatomoclinique, de l'intoxication plombique.

IV

DIAGNOSTIC DU RISQUE

-:-

Compte tenu des réponses des tests, et plus particulièrement du taux de la granulobasophilie, est-il possible d'établir une manière de pronostic de l'imprégnation à sa phase encore uniquement biologique de prévoir si des manifestations cliniques sont à redouter en fonction des chiffres trouvés, du poste d'exposition, du sujet lui-même ?

Car il n'est malheureusement pas possible de se fonder sur des équations strictes, chaque cas particulier posant son problème propre.

Pourtant, l'observation, l'expérience, ont permis dans une certaine mesure de fixer une attitude d'après le comportement de la granulobasophilie. La décision des mutations, étant toujours bien entendu que nous n' avons affaire qu'à des présaturnismes, c'est-à-dire à des syndromes purement biologiques sans aucune traduction clinique, a pu empiriquement être fixée comme suit :

- un taux inférieur à 1 pour 1.000 signe habituellement une imprégnation discrète (le chiffre de 1 pour 1.000 hématies normales équivalant à 70 H.G.B. pour 100 leucocytes) et justifie une surveillance particulière de la part du médecin d'entreprise.

Le chiffre de 2,5 pour 1.000 et au-dessus doit faire craindre l'apparition d'accidents cliniques, et impose une mutation de travail.

Les stigmates sanguins d'imprégnation plombique sont particulièrement marqués chez certains travailleurs, poudreurs, épousseteurs et aérographes; le nombre des H.G.B. diminue, avec un certain retard, après le retrait du sujet du poste exposé, il s'élève à nouveau à la reprise du travail nocif.

Cependant, cette règle n'est pas absolument constante, et assez paradoxalement, on peut voir le taux diminuer lorsque l'ouvrier n'a pas quitté son poste exposé.

La recherche du taux des H.G.B. fournit donc des renseignements peut-être plus qualificatifs que quantitatifs sur le risque, mais il est cependant très souvent proportionnel à ce risque, puisque proportionnel à la quantité de plomb absorbé. Naturellement le facteur de susceptibilité individuelle joue un rôle important, comme dans toutes les autres intoxications professionnelles chroniques. Deux sujets occupant le même poste, dans les mêmes conditions, par conséquent soumis à la même imprégnation toxique, ne vont donner lieu ni aux mêmes stigmates biologiques, ni a fortiori, aux mêmes manifestations cliniques. Alors même que le risque était à son maximum, on a observé, autrefois, de vieux ouvrier exposés toute leur vie durant et n'ayant jamais présenté de symptômes toxiques, alors que d'autres succombaient au saturnisme. On comprend, pour le médecin d'entreprise, toute l'importance de l'évaluation de ce facteur individuel, évaluation dans laquelle le test des H.G.B. occupe la place essentielle, parce que possédant une valeur préventive certaine, bien

que non absolue.

Le dosage de la plombémie, des coproporphyrines et des protoporphyrines confirme habituellement le verdict fondé sur la granulobasophilie, et peut par conséquent intervenir comme examens complémentaires de preuve, sans plus.

Dans son travail statistique, M. FAUTREL établit le diagnostic du risque en ne s'appuyant que sur des moyennes de mesures indépendantes du taux des hématies ponctuées, de la plombémie, des coproporphyrines urinaires et de la protoporphyrine globulaire, compte tenu des limites de confiance de ces moyennes, et conclut que l'on peut :

1° diagnostiquer un risque notable de saturnisme industriel par l'élévation du nombre des hématies ponctuées et par l'élévation des coproporphyrines urinaires et de la protoporphyrine globulaire, une confirmation étant apportée par la forte corrélation existant entre ces deux dernières variables, alors qu'elles sont sans corrélation avec le taux de la granulobasophilie;

2° diagnostiquer un risque réduit de saturnisme industriel, devant une élévation plus mesurée de la granulobasophilie, et la corrélation qui existe entre elle et soit la plombémie non augmentée, soit la coproporphyrinurie, non augmentée non plus.

Nous retrouvons ici la confirmation, vue plus haut, de la valeur essentielle de la recherche des hématies ponctuées, tant pour l'étude du poste exposé que pour la surveillance de l'ouvrier.

V

PREVENTION

-:-

La notion de présaturnisme, la mise en oeuvre de moyens de dépistage des formes infracliniques d'intoxication plombique, comportent des sanctions pratiques, qui ont donné à la prévention du saturnisme industriel chronique une orientation nouvelle que nous voudrions exposer pour terminer ce travail. Il s'agit aussi bien de textes législatifs, que de dispositions techniques de l'outillage, qu'enfin, de la surveillance médicale des travailleurs.

Législation. La prévention dite médicale du saturnisme consiste à ne pas exposer aux poussières ou aux vapeurs de plomb ou de dérivés plombiques les ouvriers prédisposés à cette intoxication, et à en retirer ceux qui ont un début d'intoxication. Ce n'est donc pas une véritable prévention, puisqu'elle ne supprime pas la cause du risque, et ne fait que remplacer un ouvrier par un autre. Elle est néanmoins utile, puisqu'elle permet de retirer du risque les ouvriers avant qu'ils aient des accidents graves (V.RAYMOND).

Il existait un décret en date du 11 Décembre 1948 et un arrêté en date du 12 Décembre 1948, qui ont subi d'importantes modifications sur lesquelles nous voudrions insister.

Art. 10 - Aucun travailleur ne doit être admis aux travaux exposant à l'intoxication saturnine, ni occupé d'une façon habituelle

dans les locaux où s'exécutent ces travaux sans une attestation médicale portant que ce travailleur ne présente aucune inaptitude aux travaux exposant à l'intoxication saturnine.

Aucun travailleur ne doit être maintenu dans ces locaux si cette attestation n'est pas renouvelée un mois, puis trois mois après l'admission à un travail exposant à l'intoxication saturnine, et ensuite une fois tous les six mois au moins.

En dehors de ces visites périodiques, le chef d'établissement est tenu de faire examiner tout travailleur qui se déclare indisposé par le travail auquel il est occupé, ainsi que tout travailleur s'étant absenté pour cause de maladie professionnelle ou plus de 21 jours pour tout autre maladie.

Art. 11 - Les examens prévus à l'article ci-dessus seront pratiqués par le médecin du travail ou du Service médical d'entreprise.

Dans tous les cas, le chef d'établissement est responsable de l'exécution des examens prévus pour lesquels il est tenu s'il y a lieu de désigner un médecin, après avis de l'inspecteur du travail.

Ces examens sont à la charge de l'entreprise.

Ils doivent comprendre obligatoirement un examen clinique complet.

Art. 12 - L'examen clinique doit être complété :

1° à l'admission à un travail exposant à l'intoxication saturnine, par un examen hématologique comportant la numération globulaire, la formule sanguine, le dosage de l'hémoglobine et la numération des hématies à granulations basophiles, enfin par le dosage de l'urée du sang.

2°. au premier mois et au troisième mois suivants, par la numération des hématies à granulations basophiles;

3°. Annuellement, par la numération globulaire, le dosage de l'hémoglobine et la numération des hématies à granulations basophiles.

En outre, dans tous les cas où il le jugera nécessaire, le médecin de l'entreprise est en droit de faire procéder à des examens hématologiques complets ou partiels et à des dosages d'urée dans le sang.

Art. 13 - L'employeur, justifiant de l'efficacité des mesures de prévention technique et de protection individuelle prises, confirmées notamment par l'état de propreté des locaux, les résultats des examens médicaux antérieurs et l'absence de cas de saturnisme dans son établissement, pourra demander à l'inspecteur divisionnaire du Travail et de la Main d'Oeuvre, une dispense des examens hématologiques annuels.

Les autres dispositions demeurent inchangées.

Ainsi à la visite d'embauche se pose l'élimination des ouvriers chez qui le saturnisme a plus de chances de se développer et surtout de donner lieu à des conséquences cliniques graves. On recommande de consi-

dérer comme inaptes les sujets atteints de lésions des émonctoires, foie et rein, de lésions sanguines, nerveuses centrales ou périphériques, ou enfin les sujets atteints d'hypertension artérielle.

Au cours des visites ultérieures, il s'agit de dépister les symptômes initiaux du saturnisme, afin de soustraire immédiatement au risque les cas de présaturnisme. Les textes ne méconnaissent pas les difficultés du diagnostic de saturnisme et en particulier la distinction entre imprégnation saturnine simple, fréquente chez les sujets en contact avec le plomb et ses dérivés, et intoxication vraie. C'est pourquoi le médecin d'entreprise devra mettre en jeu tous les moyens dont il dispose :

examen clinique : " les résultats des examens de laboratoire sont destinés à éclairer les données de la clinique, et il convient d'observer, à cet effet, que les dispositions réglementaires laissent toute liberté d'action au médecin de l'entreprise pour établir son diagnostic".

Ces moyens de laboratoire nous les avons vus :

- 1°. Examens hématologiques, numération, formule, dosage de l'hémoglobine.
- 2°. Numération des hématies à granulations basophiles ;
- 3°. Dosage de l'urée dans le sang ;
- 4°. Recherches complémentaires: plombémie, plomburie, porphyrines urinaires.

Les indications fournies par le texte de la recommandation sont les suivantes :

- Numération globulaire: pour faciliter l'interprétation des résultats des numérations globulaires, il est particulièrement recommandé non seulement d'effectuer ces dernières avec la même nature de cellule, mais encore de ne pas omettre de mentionner chaque fois la nature de cette cellule ainsi que les caractéristiques avec les résultats correspondants.

- Hématies à granulations basophiles: la recommandation ne précise pas de technique particulière pour leur recherche, mais donne des indications sur l'interprétation de leur nombre, en particulier sur leur calcul par rapport aux globules blancs et non par rapport à l'ensemble des hématies, ce qui évite la numération globulaire.

- Dosage d'urée sanguine : élément à prendre également en considération dans la recherche du présaturnisme - et du saturnisme.

- Recherches complémentaires : plombémie, plomburie, porphyrines urinaires.

La recommandation comporte encore les conseils suivants :

- il est recommandé de pratiquer, en cas de doute, trois examens successifs rapprochés;

- de procéder à un nouvel examen hématologique dans les jours qui suivent lorsque l'examen clinique ne confirme pas l'examen hématologique;

- de ne pas se baser sur un seul résultat pour prendre une décision importante.

En outre, dans tous les cas où il le jugera nécessaire, le médecin d'entreprise est en droit de faire procéder à des examens hématologiques complets ou partiels et à des dosages d'urée dans le sang.

La découverte d'une poussée de granulobasophilie chez un ouvrier commande la surveillance hématologique non seulement de ce sujet, mais des autres travailleurs occupant des postes analogues dans le même atelier. La question du traitement préventif par les chélateurs est diversement tranchée selon les auteurs. HADENGUE réserve l'administration de ces médicaments au cas où le moindre doute existe sur la possibilité d'absorption de plomb massive et accidentelle, avec découverte d'une basogranulophilie élevée, de l'ordre de 100 pour 100.

Il est cependant difficile d'apprécier l'effet des chélateurs administrés à titre préventif chez des sujets présentant une granulobasophilie élevée et maintenue au travail toxique. On a pu en effet constater que certaines granulobasophilie élevées regréssaient spontanément, alors même qu'il n'y a pas eu d'éviction. Par contre, des taux d'hématies ponctuées, encore modérés moins alarmants en apparence, peuvent évoluer ultérieurement et se traduire par des accidents saturnins confirmés. Ainsi les conditions d'apparition de ce signe ne sauraient être superposées et donc les comparaisons ne sont guère possibles.

Il est impossible de prévoir quelle sera l'évolution d'une basogranulophilie, avec ou sans administration de chélateurs. Pourtant une série de vingt cas rapportés par HADENGUE montre la valeur de ces derniers

puisque le traitement par chélateur entrepris sur l'unique signe de taux élevés des hématies ponctuées, dépassant 100 pour 100 des leucocytes, et vérifiés par plusieurs examens successifs, n'a jamais été suivi d'accidents saturnins ; on peut pourtant penser que sur 20 basogranulophilies de plus de 100 %, quelques unes au moins d'entre elles étaient annonciatrices d'un authentique saturnisme qui ne demandait que le temps nécessaire à s'exprimer cliniquement. L'accélération de l'élimination urinaire du plomb a protégé l'organisme et évité la grande intoxication plombique, grâce au traitement mis en oeuvre au stade du présaturnisme. Il existe donc bien un traitement préventif efficace du saturnisme, à condition que le dépistage soit précocé, ainsi que la mise en oeuvre des chélateurs.

Les observations de VERBANCK illustrent les indications et les résultats de l'administration des chélateurs dans le "saturnisme latent" qui nous occupe ici. Par ce terme d'ailleurs l'auteur désigne non seulement les présaturnismes, mais aussi les imprégnations ayant donné lieu à des accidents aigus puis continuant à se manifester par une granulobasophilie modérée, et par une plomburie à 100-400 gamma par 24 heures.

Ces formes latentes doivent faire redouter l'apparition d'épisodes aigus, puisque les signes biologiques indiquent bien la présence de quantités parfois importantes du toxique dans les os ; après son absorption, le plomb va se déposer provisoirement dans les viscères, surtout le foie, puis il est transféré dans les os où il se fixe sous la forme d'un phosphate triplombique insoluble.

A partir de ce moment, son métabolisme emprunte les mêmes voies que le métabolisme du calcium. C'est pourquoi les produits chélateurs vont mobiliser ces réserves osseuses du toxique et en intensifier l'élimination rénale. VERBANCK a utilisé le versénate de calcium disodique, L. ROCHE employant le tétracémate calcique. Utilisé comme moyen thérapeutique le chélateur est administré en perfusion intra-veineuse lente de deux heures au moins à une dose initiale faible (0 g,50 dans 250 cc de sérum glucosé pour le tétracémate) élevée ensuite si la tolérance apparaît bonne, à deux perfusions quotidiennes avec des doses doubles ou quadruples, à répéter pendant sept à dix jours. Avec l'E. D.T.A. VERBANCK utilise soit la voie intramusculaire avec une dose de 1 g,20 par jour soit la voie intra-veineuse, qui a pu s'élever jusqu'à 2 g,40 par jour.

Les chélateurs sont surtout utilisés comme traitement de saturnisme aigu confirmé. Mais leur remarquable efficacité fait envisager l'extension de leur emploi comme traitement préventif des accidents saturnins aigus chez les sujets exposés au risque. Mais pour que cette prévention puisse être appliquée à temps, il faut que la surveillance médicale soit vigilante, en particulier en ce qui concerne la numération des hématies ponctuées qui, en dernière analyse, reste le test de dépistage actuellement optimum d'une imprégnation infra-clinique.

o

Restent enfin les mesures de prévention concernant l'outillage, l'équipement et les installations de l'atelier. Le risque du contact direct a été discuté : J. LECCQ vient d'en démontrer la réalité, qui s'ajoute aux

risques provenant des fumées et des poussières contenant le toxique. Il y a donc lieu de mettre en oeuvre également une hygiène individuelle. LECOCQ a pu établir que le contact direct entraînait en jeu mais que sa nocivité variait avec la formule de l'alliage.

Cet auteur a étudié tout particulièrement un alliage cuivre-plomb à 25 p. 100 de pb ; un alliage complexe contenant 15 p. 100 de pb ; un alliage de cuivre-étain-antimoine et plomb à 75 p. 100, enfin un mélange étain-plomb à 75 p. 100 ; Si avec la première formule aucun signe d'alarme n'est apparu ni aux examens hématologiques, ni aux examens cliniques.

Le second alliage contenait 15 pour 100 de plomb, mais les conditions physicochimiques de celui-ci s'opposaient à la formation de sels solubles susceptibles d'être absorbés par l'organisme. C'est pourquoi sans doute un sujet exposé depuis sept ans, à des poussières aux particules extrêmement fines et contenant 15 % de toxiques, poussières retrouvées sur les mains de cet homme négligeant toute mesure d'hygiène (27 mg de plomb sur les mains en huit heures), dans les cheveux, sous les ongles, dans le tabac des cigarettes roulées par lui, est demeuré cliniquement et hématologiquement indemne de tout présaturnisme. Dans les deux dernières formules, avec un teneur de poussières à 75% de pb, et au niveau des mains 2 à 6 mg chez les ouvriers., 70 mg chez les ouvrières, il n'y a pas eu de cas de présaturnisme pour le premier alliage. Pour le second, ce n'est qu'après huit ans d'exposition au risque que le taux des hématies à granulations s'est brusquement élevé à 101 pour 100, en l'absence de tout signe clinique. L'éloignement du sujet fait retomber la

la granulobasophilie à 29 pour 100 ; parallèlement, la plombémie s'était élevée à 1400 gamma/litre, pour retomber après l'éviction à 900 gamma/litre.

Aucun saturnisme clinique n'est jamais apparu chez cet homme qui négligeait toutes les précautions d'hygiène et recevait en huit heure 57 mg de plomb sur les mains.

Ces exemples montrent à quel point il est difficile de prendre des mesures de protection générales et individuelles, d'une part du fait de l'imprudence des travailleurs, d'autre part du fait de la diversité des réponses individuelles à un risque identique.

Certes, la législation exige aujourd'hui des moyens de protection qui limitent l'imprégnation plombique.

Installation sur les machines d'une aspiration puissante et efficace, mais de nombreuses difficultés techniques empêchent que le procédé débarrasse totalement l'atmosphère des poussières en suspension dans certaines industries ;

Port d'un masque léger, protection d'une réelle efficacité, mais mal acceptée par les travailleurs.

Quant aux changements de poste, il ne sont pas toujours faciles à réaliser, en particulier lorsqu'il s'agit de petites industrie, ni même à faire accepter : ce n'est que lors du saturnisme avéré que les décisions sont prises. Le présaturnisme, par contre, n'est pas toujours suffisamment pris en considération.

L'hygiène individuelle, qui pourrait tant dans la prévention est rarement observée.

A cet égard encore, nous retrouvons le test de la recherche des hématies ponctuées, qui domine véritablement toute l'action préventive du médecin d'entreprise, en décelant précocement et fidèlement ces états de pré-saturnisme, en orientant la surveillance médicale individuelle des travailleurs et en faisant prendre à temps les mesures d'éviction et de traitement seules susceptibles d'interrompre l'évolution vers le saturnisme cliniquement exprimé.

VI

CONCLUSIONS.

-:-

I. L'exposition prolongée et renouvelée des travailleurs aux fumées et poussières plombiques aboutit à une imprégnation saturnine inévitable, mais d'expression biologique et clinique variable. Si autrefois faute de moyens efficaces de protection, le saturnisme atteignait ses formes les plus graves, voire mortelles, ce sont aujourd'hui surtout des formes monosymptomatiques, ou même latentes, que le médecin du Travail est appelé à observer.

II. La prévention s'exerce en effet dans deux domaines :

- meilleur outillage, équipement d'appareils d'aspiration, réduisant les contacts nocifs ;
- surveillance médicale, basée sur les examens cliniques et biologiques, au nombre desquels la numération des hématies à granulations basophiles occupe la place essentielle.

III. Ce dernier stigmate, confronté avec les autres données biocliniques, permet en effet de déceler le " présaturnisme ", état d'imprégnation plombique encore infra-clinique, mais suscitant néanmoins déjà une réaction humorale de l'organisme soumis au risque.

IV. L'observation a montré que pour un poste donné, chaque sujet réagit de façon individuelle et imprévisible ; un état de présaturnisme peut soit se stabiliser,

soit régresser spontanément, soit évoluer vers l'expression clinique de l'intoxication saturnine ; il est donc indispensable de maintenir la surveillance médicale, et de la renforcer dès apparition de la granulobasophilie.

V. Si l'imprégnation saturnine et la réaction granulobasophilique qu'elle déclenche s'accroissent, le sujet doit-être immédiatement soustrait au risque, et, le cas échéant, traité par les chélateurs, qui accélèrent l'élimination rénale du toxique.

VI. Ce test de la granulobasophilie est si fidèle et si sensible qu'il peut, en révélant une augmentation insoupçonnée de l'imprégnation, faire découvrir une lacune matérielle dans la prévention du saturnisme. C'est donc bien en définitive, toutes mesures de sécurité prises par ailleurs, sur la recherche et les fluctuations de la granulobasophilie que se fondent l'essentiel du dépistage du présaturnisme et les décisions pratiques d'éviction et de traitement qui en résultent.

--

Vu :

Le Président :
Signé : DESOILLE

Vu

Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

C. ALBAHARY - R. TRUHAUT - C. BOUDENE.

Dépistage du saturnisme par le test
de la plomburie provoquée par le
versénate de calcium disodique.

Arch.Mal.Prof. XIX pages 121-131
mars-avril 1958

V. BRUSTIER - G. PITET - M. PASQUIE

Détermination de la plombémie par
spectrographie du sang dans l'ultra-
violet.

Arch. mal. prof. XX pages 178-179 -
1959.

H. DESOILLE - S. TARA - J. VACHER

Importance de la surveillance hé-
matologique, systématique des ou-
vriers exposés à l'intoxication
saturnine.

Arch. mal. prof. XIII pages 59-
61 - 1952.

H. DESOILLE - C. ALBAHARY - A. GAJDOS - Mme
GAJDOS-TOROK

Recherches sur la valeur des signes
biologiques précédant l'apparition
du saturnisme clinique professionnel.

Arch. mal. prof. XVI pages 185 -
196 - 1955.

M. FAUTREL

Exploitation statistique de données
biologiques sur le présaturnisme
clinique professionnel.

Arch. mal. prof. XIX pages 5-20-1958

R. GANDOIS

Le saturnisme dans les industries
du décor de la céramique et sa pré-
vention.
Arch. mal. prof. XIX pages 40-45 Janv.
Fev. 1958.

A. HADENGUE - J.N. LAMBERTON

Saturnisme ou présaturnisme acciden-
tels.
Arch. mal. prof. XX pages 87-89-1959

H. JOUY

Les hématies à granulations baso-
philes.
Technique de coloration, interpré-
tation.
Revue d'Hématologie XI pages 321-323
1956.

H. JOUY

Sur de nombreux cas de saturnisme
découvert au laboratoire.
Presse Méd. LXVII pages 2221-2222
19 Décembre 1959.

L. ROCHE - A. BADINAND - E. LEJEUNE

Les chélateurs dans le saturnisme.
Arch. mal. prof. XXI pages 1-2
Février 1960.

S. TARA

Les saturnismes ignorés
Arch. mal. prof. XV pages 50-51
1954.

F. TOLOT - CZUCHRO

Fréquence comparée des manifestations
saturnines chez les sujets exposés
au risque.
Eléments de pronostic.
Arch. aml. prof. XIX pages 606-611
1958.

M. VERBANCK - CH. TOUSSAINT - N. TOPPET -
H. NASTENIER - P. DESLYPENE - DEGRAEF-MILLET

Etude métabolique des effets de
l'E.D.T.A. calcique dans les satur-
nismes latent.

Arch. mal. prof. XX pages 21-33 Jan.
Fév. 1959.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. Introduction.....	1
II. Rappel du saturnisme professionnel clinique.....	21
III. Le présaturnisme, ses stigmates biologiques.....	25
a) plombémie, plomburie.....	27
b) anémie.....	31
c) porphyrinurie, porphyrinémie.....	32
d) granulobasophilie.....	35
IV. Diagnostic du risque.....	42
V. Prévention.....	45
VI. conclusions.....	56
VII. Bibliographie.....	58

